Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Ehem. Direktor: Prof. Dr. med. E. Wollheim

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN ERREGUNGSZUSTAND DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS DES MENSCHEN DURCH BESTIMMUNG DES PLASMA-KATECHOLAMINSPIEGELS BEI ESSENTIELLER HYPERTONIE UND BEI ORTHOSTATISCHER HYPOTONIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

R o l f B e h r e n s

21. Dezember 1971

1972

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Ehem. Direktor: Prof. Dr. med. E. Wollheim

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN ERREGUNGSZUSTAND DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS DES MENSCHEN DURCH BESTIMMUNG DES PLASMA-KATECHOLAMINSPIEGELS BEI ESSENTIELLER HYPERTONIE UND BEI ORTHOSTATISCHER HYPOTONIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

R o l f B e h r e n s

21. Dezember 1971

Referent: Prof. Dr. med. H.J. K u s c h k e
Korreferent: Prof. Dr. med. H. F r a n k e
Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. W e i s

Tag der mündlichen Prüfung: 26. April 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

I N H A L T

I. EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

II. MATERIAL UND METHODIK
- a) Versuchspersonen
- b) Orthostase auf dem Kipptisch
- c) Methodik der Katecholaminbestimmung
- d) Behandlung der Blutproben
- e) Vorbereitung des Ionenaustauschers
- f) Präparation der Säulen zur Isolierung der Katecholamine
- g) Oxydation der Katecholamine

III. BEFUNDE
- a) Verhalten des Plasma-Katecholaminspiegels bei Normotonen
- b) Verhalten des Plasma-Katecholaminspiegels bei jugendlichen Hypertonikern
- c) Verhalten des Plasma-Katecholaminspiegels bei älteren essentiellen Hypertonikern
- d) Der Plasma-Katecholaminspiegel bei orthostatischem "Kollaps"

IV. BESPRECHUNG

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATUR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I. EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Das Problem der essentiellen Hypertonie hat durch ein fast unübersehbares Schrifttum in den letzten 20 Jahren eine Ausweitung erfahren, welche die Ätiologie und Pathogenese dieser so häufigen Kreislauferkrankung eher kompliziert als vereinfacht hat. Diese Hochdruckform ist im Gegensatz zu den sehr viel selteneren, pathogenetisch wohldefinierten sekundären Hypertonien, wie z. B. dem renovaskulären Hochdruck, im Grunde noch immer "ein unverstandenes, kryptogenes, genuines Leiden geblieben, das überall durch den Ausschluss bekannter Hochdruckmechanismen diagnostiziert wird" (H. E. Bock).

Die physiologische Regulation der Blutdruckhöhe erfolgt bekanntlich nerval-reflektorisch durch die im Aortenbogen und in den Karotissinus gelegenen Pressorezeptoren, wodurch normalerweise bewirkt wird, dass der Blutdruck auf annähernd konstanter Höhe gehalten wird, sich den jeweiligen Erfordernissen rasch anpasst und nach Ende der Belastung auf sein Ausgangsniveau zurückkehrt.

Zur Erörterung des chronisch erhöhten Blutdrucks ist zunächst eine Festlegung der normalen Blutdruckhöhe erforderlich. Wenngleich die von verschiedenen Untersuchern gefundenen Mittelwerte erhebliche Unterschiede aufweisen, so hat sich heute doch die Auffassung durchgesetzt - ebenso wie es bereits Symonds 1923 in seinen Untersuchungen für die amerikanischen Lebensversicherungsgesellschaften getan hat - Werte von 140/90 mm Hg, allen-

falls 150/90 als obere Normgrenze anzusehen und zwar auch bei über fünfzigjährigen Patienten (Sarre 1942; Page und Corcoran 1944; Wollheim und Zissler 1960).

Die arterielle Hypertension ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung sowohl des systolischen, als auch des diastolischen Blutdrucks. Pathophysiologisch liegt ihr in vielen Fällen eine Erhöhung des peripheren Gefässwiderstandes zu Grunde, womit die Arteriolen eine zentrale Stellung für die Regulierung des Blutdrucks einnehmen, da in diesem Gefässabschnitt bereits kleine Kaliberveränderungen zu beträchtlichen Schwankungen des peripheren Widerstandes führen. Die Weite der Gefässlumina der Arteriolen ist aber abhängig vom Kontraktionzustand ihrer glatten Muskulatur, welche innerviert wird durch die vasokonstriktorischen Nerven des sympathischen Nervensystems. Als Überträgersubstanz an den postganglionären Nervenendigungen konnten Euler (1946), sowie Holtz und Mitarbeiter (1947) das Noradrenalin identifizieren. Da die nerval-reflektorische Regulation der Gefässweite sich ausschliesslich des Sympathikuszügels bedient (Holtz 1965), ist also das Noradrenalin der eigentliche Träger des Gefässtonus und ein Mehr oder Weniger nervalen Noradrenalins bedeutet erhöhten oder erniedrigten peripheren Gefässwiderstand, bedeutet u. U. erhöhten oder erniedrigten Blutdruck. Aus diesem Grunde war es naheliegend eine Beziehung zwischen Hypertonie und Katecholaminen anzunehmen.

Die Hypothese, dass der essentiellen Hypertonie pathogenetisch eine Dysfunktion des sympathischen Nervensystems zu Grunde liegen könnte, wurde weiterhin gestützt durch Beobachtungen, dass Patienten mit essentieller Hypertonie unter Noradrenalin-Infusionen eine

gegenüber Normotonikern deutlich stärkere Blutdrucksteigerung bzw. Empfindlichkeit ihrer Gefässe aufwiesen (Goldenberg 1948; Mendlowitz und Naftchi 1958; Doyle und Fraser 1961), wohingegen die Gefässreaktion auf Noradrenalin bei der renalen Hypertonie innerhalb normaler Grenzen lag (Mendlowitz 1967). Durch perkutane Zufuhr von Noradrenalin gelang es, bei Ratten eine Hypertonie zu erzeugen, die auch ein Jahr nach Beendigung der Zufuhr noch nachweisbar war (Pekkarinen et al. 1968). Ursache dieser veränderten Gefäßsensibilität des Hypertonikers gegenüber Brenzkatechinaminen sind wahrscheinlich intrazelluläre Elektrolytveränderungen (Holtmeier und Heilmeyer 1965).

Weiterhin ist es nach Holtz (1965) sozusagen "ex juvantibus" berechtigt, dem sympathischen NS auch für die essentielle Hypertonie pathophysiologische Bedeutung zuzuerkennen, da ja alle Massnahmen, die den Sympathikotonus dämpfen, geeignet sind, bei der Hypertonie blutdrucksenkend zu wirken.

Seit Holtz, Credner und Kroneberg (1944/47) bei 16 von 23 Hochdruckkranken eine erhöhte Ausscheidung sympathikomimetischer Amine im Harn fanden, haben sich zahlreiche Untersucher mit der Aktivität des sympathischen NS bei der Hypertonie, hier speziell der essentiellen Hypertonie beschäftigt. Bezogen auf das Verhalten der Katecholamine bzw. deren Derivate kamen sie dabei zu beträchtlich unterschiedlichen Schlüssen. Um diese Tatsache richtig zu bewerten, ist es notwendig, auf folgende Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Katecholamine bzw. ihrer Metaboliten hinzuweisen:

1. Es ist bis heute nicht möglich, das Adrenalin oder das Noradrenalin am Orte seiner Wirkung zu untersuchen.

2. Die Katecholamine werden nur zu etwa 1 - 4 % unverändert im Urin ausgeschieden (Euler und Luft 1951; Goldenberg et al. 1954; Elmadjian 1959; Goodal 1959).

3. Die Freisetzung der Katecholamine erfolgt an allen sympathischen Nervenendigungen, also nicht nur an den vasokonstriktorischen Synapsen.

4. Die Bestimmung der Vanillinmandelsäure (VMS) im Urin, als dem gemeinsamen Hauptabbaumetaboliten sowohl des Adrenalins, wie auch des Noradrenalins, berücksichtigt nicht, dass dem Noradrenalin - teilweise allerdings auch dem Adrenalin - die Funktion eines postganglionären Überträgerstoffes bei Sympathikusreizen zukommt, während das vorwiegend aus dem Nebennierenmark sezernierte Adrenalin in erster Linie in Stoffwechselprozesse eingreift.

Somit ist bei einer Bestimmung der VMS die getrennte qualitative Erfassung von Adrenalin und Noradrenalin nicht möglich (Axelrod et al. 1958; La Brosse et al. 1958; Holtz 1963).

Hingewiesen sei abschliessend auf die Vielzahl der Methoden zur Bestimmung der Katecholamine (KA) bzw. der VMS im Urin, von denen sich bis heute keine hat völlig durchsetzen können. Die Schwierigkeiten, die Katecholamine im Blutplasma quantitativ zu erfassen, sind wegen der viel geringeren Konzentrationen und der Unzahl störender Begleitsubstanzen naturgemäss noch viel grösser. Hinzu kommen etliche Begleitkrankheiten und äussere Einflüsse, die den Gehalt an Katecholaminen sowohl im Plasma als auch im Urin beeinflussen können, worauf kürzlich Amery und Conway hingewiesen haben (1967).

In welche Richtung weisen nun die bis heute speziell bei der essentiellen Hypertonie erhobenen Befunde? Nachdem bis jetzt verschiedene Arbeitsgruppen das Verhalten der Urin- und Plasmakatecholamine unter den unterschiedlichsten Bedingungen, z. B. Arbeit (Euler und Hellner 1952; Kärki 1956), Trauma, Schock und Blutverlust (Fowler et al. 1969; Griswold 1958; Hökfelt et al. 1962; Manger et al. 1957), akute Blutdrucksenkung (Birke et al. 1957, Blumberg und Goldenberg 1961, Kaindl u. Euler 1951) untersucht haben und hinsichtlich ihrer Ergebnisse eine gesteigerte Aktivität des sympathischen NS nachweisen konnten, so lassen nach Durchsicht der Weltliteratur die bei der essentiellen Hypertonie gefundenen Ergebnisse keinen einheitlichen Schluss zu. Vor allem hinsichtlich des Verhaltens der Plasma-KA ergaben sich uneinheitliche Resultate (Goldfien und Mitarbeiter 1961; Yoshinaga et al. 1960; Subramanyam 1960; Ishihara und Ishigaki 1959). Nach v. Euler 1954, de Schaepdryver und Leroy 1961, Goodal und Bogdonoff 1961, sowie Kuschke 1961, die die Katecholaminausscheidung bei essentiellen Hypertonikern im Urin bestimmten und deren grosse Zahl von Fällen statistische Rückschlüsse zulassen, sind bei etwa 20 % aller Hochdruckkranken die KA im Urin erhöht. Diese Tatsache wird als Ausdruck einer erhöhten Sympathikusaktivität gedeutet. Demgegenüber berichteten Petersen und Reinwein (1959), sowie Crout und Mitarbeiter (1961) nur über durchgehend normale NA-Werte im Urin essentieller Hypertoniker, und auch Clotten und Michaelis fanden bei ihren 77 Fällen keine signifikanten Unterschiede in der VMS-Ausscheidung zu den untersuchten Normalpersonen, wenngleich bei einem Teil eine Tendenz zur vermehrten Ausscheidung bestand. Kürzlich betonten aber doch Bettge und Tschepke (1968) die Bedeutung einer zusätzlichen NA-Freisetzung bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit essentieller Hypertonie.

Sie fanden bei 13 von 330 untersuchten Hypertonikern eine deutlich über die Norm vermehrte Ausscheidung von NA im Urin, ohne dass sich dabei Hinweise auf einen chromaffinen Tumor ergäben hätten. Die Autoren glauben, dass dieser Patientengruppe ein eigener pathogenetischer Mechanismus aus dem Sammelbegriff der essentiellen Hypertonie zukommt. In diesem Zusammenhang erschienen auch die von Sturm jr. (1966) mitgeteilten Ergebnisse interessant. Er bestimmte die VMS-Ausscheidung bei 310 Hypertonikern - Ätiologie vorwiegend essentiell (215 Fälle), aber auch Hypertonie renalen, hormonalen und anderen Ursprungs - und fand die Ausscheidung dieses Hauptabbaumetaboliten der Katecholamine in 31 Fällen erhöht. Es handelte sich dabei bevorzugt um jugendliche Altersgruppen, und wenngleich keine sichere Korrelation zwischen Blutdruckhöhe und Höhe der ausgeschiedenen VMS festgestellt werden konnte, so fand sich bei dieser Patientenauswahl erst dann eine Normalisierung des Blutdrucks, wenn auch die Ausscheidung des Katecholaminmetaboliten wieder auf Normwerte abgefallen war.

Demgegenüber fand Baumhöfener (1967) bei 36 essentiellen Hypertonikern nur in einem einzigen Fall eine erhöhte VMS-Ausscheidung und verneint auf Grund seiner Ergebnisse eine pathogenetische Bedeutung der KA für das Zustandekommen der essentiellen Hypertonie. Auch Vincent et al. (1965) sahen bei der Untersuchung von Normotonen, labilen und fixierten Hypertonikern keine Beziehung zwischen Blutdruck und VMS-Ausscheidung. NA-Infusionen über 6 Stunden hatten keinen Einfluss auf die VMS-Ausscheidung. Schmid (1966) betont auf Grund seiner Untersuchungen, dass die VMS-Ausscheidung nur in Ausnahmefällen erhöht sei; der Mittelwert entspräche dem gesunder Versuchspersonen.

Wie bereits angedeutet, sind auch die Ergebnisse der Plasmakatecholaminbestimmungen bei der essentiellen Hypertonie recht unterschiedlich. Yoshinaga et al. (1960) fanden keine Parallele zwischen Blutdruck und Noradrenalin-Gehalt im Plasma und schliessen daraus, dass die essentielle Hypertonie nicht von einem Überschuss an NA herrührt. Ihrer Ansicht nach scheint es eher so zu sein, dass die Freisetzung von NA reflexhaft vermindert ist, um sich dem hypertonen Zustand anzupassen. Über normale Plasma-NA-Spiegel berichten auch Subramanyam (1960), sowie Goldfien (1959). Dagegen ergaben die Untersuchungen anderer japanischer Autoren (Ishihara und Ishigaki 1959) dass der NA-Genalt im Plasma mit steigenden systolischen Blutdruckwerten bei der Hypertonie anstieg. Diese Befunde konnten von Eckmann (1968) in seiner aus der Würzburger Klinik veröffentlichten Dissertation dahingehend ergänzt werden, dass er bei 6 von 9 Fällen juveniler Hypertonie deutlich erhöhte Ausgangswerte der Plasma-Katecholaminkonzentrationen fand. Er möchte dies allerdings nicht als einen pathogenetischen Faktor beim Zustandekommen der essentiellen Hypertonie verstanden wissen, sondern führt es vielmehr auf eine grössere emotionale Erregbarkeit mit entsprechend stärkerer sympathikotoner Reaktionlage zurück.

Bei einer Wertung der in der Literatur vorhandenen Ergebnisse muss man also zu dem Schluss kommen, dass der Nachweis einer Kausalfunktion des sympathischen Nervensystems bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie bisher nicht mit Sicherheit geführt werden konnte.

Die vorliegende Untersuchung befasst sich anschliessend an die von Herzer (1962) vorgelegte Dissertation mit dem Problem der Anpassungsfähigkeit des sympathischen

NS bei vorwiegend jugendlichen Patienten mit essentieller Hypertonie unter den Bedingungen einer orthostatischen Kreislaufbelastung. Eine wesentliche Aufgabe des sympathischen NS ist es nämlich, die durch den aufrechten Gang, bzw. das Stehen bedingte Verschiebung des Blutvolumens in die tieferen Teile des Körpers auszugleichen. Der dadurch drohende orthostatische Blutdruckabfall führt zu einer Reizung der Pressorezeptoren, die ihrerseits das sympathoadrenale System aktivieren: es kommt zu einer allgemeinen Vasokonstriktion, wodurch eine Überfüllung des Kapillarbettes im unteren Teil des Körpers vermieden wird. Ausdruck dieser reflektorisch vermehrten Vasomotorenaktivität ist ein Anstieg der NA-Ausscheidung im Urin um ein Mehrfaches der Norm, wie Euler und Mitarbeiter (1955) zeigen konnten. Diese Befunde liessen sich auch an adrenalektomierten Patienten nachweisen (Euler und Frankson 1957), was eindeutig auf die Reizung der NA-produzierenden vasomotorischen Nerven schliessen lässt. Die Beobachtung einer vermehrten KA-Freisetzung beim Stehen bzw. beim Erlernen des aufrechten Ganges konnten Hintze und Kreppel (1966) bereits bei Säuglingen und Kleinkindern machen. In seinen ausgedehnten Versuchen über das Verhalten der Plasma-Katecholaminkonzentrationen berichtete auch Vendsalu (1960) über einen eindeutigen Anstieg, vor allem des Plasma-NA, weniger des Adrenalins nach 10-minütigem Stehversuch auf dem Kipptisch, während er nach 2 Minuten noch keinen Unterschied gegenüber den Ruhewerten sah.

Wie verhalten sich nun Patienten mit essentieller Hypertonie in Kipptischversuchen? Die Arbeitsgruppe um Euler (Birke et al. 1957) konnte zeigen, dass die Urinausscheidung von Noradrenalin bei den Hypertonikern am Tage niedriger war als bei normotensiven Vergleichsper-

sonen. In der Nachtausscheidung bestand bei beiden Gruppen kein Unterschied. Sie führten diese Verhaltensweise auf eine reflektorisch bedingte Hemmung des Vasomotorenzentrums zurück, ausgelöst durch den erhöhten Blutdruck. Weitere wichtige Untersuchungen zu diesem Thema liegen vor von Sundin (1958) und Hickler et al (1959). Ersterer untersuchte die Katechinaminausscheidung im Urin in Ruhelage, sowie in verschiedenen Positionen auf dem Kipptisch bei Normotonen und Patienten mit essentieller Hypertonie und kam dabei zu sehr interessanten Ergebnissen. Für die Normalpersonen konnte er die von anderen Autoren gefundenen Beobachtungen bestätigen. Es zeigte sich ein eindeutiger Anstieg beider Amine im Harn, besonders aber des NA, dessen Wert bei 75°-Position auf dem Kipptisch um das Dreifache über dem Ruhewert lag. Bei einer ausgewählten Gruppe von 10 Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruckverhalten - bei Berücksichtigung der erhöhten Ausgangswerte - dem der normotonen Kontrollpersonen entsprach, fand sich keine Veränderung beider Amine im Harn nach Kippversuch gegenüber der Ruhelage. Der Ruheausgangswert war gegenüber den Normotonen um ein Drittel vermindert. Der Autor erklärt diese Erscheinung mit einer weniger ausgeprägten Vasomotorenaktivität infolge fehlender Erregung durch die Pressorezeptoren, da ja der Blutdruck der Hypertoniker in keinem Fall auf normale oder gar unternormale Werte absank. Die Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen ist die, dass eine vermehrte Bildung und Freisetzung von NA nicht als Ursache der essentiellen Hypertonie anzusehen ist.

Hickler und Mitarbeiter (1959) bestimmten die Plasma-Katecholamine in ihren Untersuchungen. Sie fanden nach Aufrichten aus der Horizontale in 60°-Position einen

eindeutig flaueren Anstieg der NA-Plasmakonzentration bei 9 Hypertonikern (0,9 ± 0,8 /ug/L) gegenüber normotonen Kontrollpersonen (1,9 ± 1,1 /ug/L). Dabei zeigte die hypertone Versuchsgruppe einen grösseren Abfall des systolischen Blutdrucks und einen kleineren Anstieg des diastolischen RR. Die Autoren weisen auf die Ähnlichkeit der Reaktion der Hypertoniker im Vergleich mit Patienten mit "postural hypotension" hin, bei denen ebenfalls eine, wenngleich stärkere Verminderung der Reflexerregbarkeit des neuroadrenalen Systems besteht.

Herzer (1962) nahm diese Untersuchungen zum Anlass, um an einer grösseren Anzahl von Patienten den sympathisch-vasokonstriktorischen Tonus im Orthostaseversuch bei der essentiellen Hypertonie zu untersuchen. Er fand dabei, im Gegensatz zu den Befunden der vorher geschilderten Autoren, bei der Mehrzahl der von ihm untersuchten essentiellen Hypertoniker ein gleiches Verhalten wie die normotone Kontrollgruppe, mit einem deutlichen Anstieg der Aminkonzentrationen im Harn in der Phase der orthostatischen Belastung. Bei gesonderter Betrachtung der jüngeren Hypertoniker unter 30 Jahren fand er bei diesen sogar einen stärkeren Anstieg der Aminkonzentrationen bei orthostatischer Belastung. Parallel hierzu verhielt sich der Kreislauf: diastolischer Druck und Pulsfrequenz stiegen im Mittel etwas stärker an als bei den übrigen Hypertonikern.

Anschliessend an diese Untersuchungen befasst sich die vorgelegte Arbeit mit der Frage, ob im Anfangsstadium der essentiellen Hypertonie - also beim jugendlichen Hypertoniker - eine verstärkte sympathisch-adrenerge Erregbarkeit, hier geprüft im Orthostaseversuch, gefunden werden kann. Wegen der eingangs erwähnten Schwierigkeiten bei der Bewertung der KA-Ausscheidung im Harn wurde der

NA-Spiegel im Plasma bestimmt. Wenngleich die methodischen Schwierigkeiten ungleich grösser sind, so lassen sich hierbei Schwankungen der Aminkonzentration doch sehr viel exakter und rascher erfassen.

Die von Herzer (1962) und auch Eckmann (1968) gefundenen Ergebnisse zeigen eine gewisse Übereinstimmung mit den von Sturm jr. (1966) mitgeteilten Befunden. Er fand einen erhöhten VMS-Spiegel im Urin bei einigen von ihm bevorzugt untersuchten jugendlichen Hypertonikern. Bei Hochdruckkranken über 60 Jahren konnte er in keinem Fall erhöhte Ausscheidungswerte messen. Er weisst darauf hin, dass bei diesen jugendlichen Hochdruckpatienten mit erhöhter VMS-Ausscheidung die Symptome einer leichten Übererregbarkeit und psychischen Labilität vorlagen, worauf auch besonders von Wyss (1955), sowie Wollheim und Möller (1960) hingewiesen worden ist. Von Frankenhäuser (1964) und Levi (1963) konnte gezeigt werden, dass die Adrenalinausscheidung einen empfindlichen Hinweis auf emotionale Erregungen darstellt, wohingegen die Rolle des NA bei emotionellen Belastungen unklar blieb. Levander-Lindgren (1963) konnte durch Gaben von Adrenalin Symptome hervorrufen, die denen von Patienten mit vegetativer Dystonie bzw. vasoregulatorischer Asthenie ähnlich sind. Graf und Ström (1966) fanden in ihren Untersuchungen bei 14 Patienten mit vasoregulatorischer Asthenie hinsichtlich der Auswirkungen intraarterieller und intravenöser Infusionen von Adrenalin und Noradrenalin auf Durchblutung, Herzfrequenz, arteriellen Blutdruck, sowie Art und Häufigkeit der dabei auftretenden subjektiven Symptome, dass im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe die vertragene i.v. Katecholamindosis ca. 40 % geringer für Adrenalin, hingegen 15 - 65 % höher für Noradrenalin betrug. Sie vermuten deshalb, dass bei Patienten mit vasoregulatorischer Asthenie die

Kreislaufempfindlichkeit auf NA vermindert ist, diejenige auf Adrenalin aber, auch hinsichtlich des Aufkommens typischer subjektiver Symptome, vergrössert war. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt.

Inwieweit die geschilderten Ergebnisse sich zu dem erhöhten Blutdruck Jugendlicher in Beziehung setzen lassen, muss zunächst offen bleiben. Da es bei 11 der 43 Probanden unter Orthostase zu orthostatischen Dysregulationen kam, wurden die Untersuchungen auf diese Störung des cardiovaskulären Systems ausgedehnt. Diese teils normotonen, teils hypertonen Probanden wurden von den Hypertonie-Studien ausgeschlossen.

Unter orthostatischen Regulationsstörungen des Kreislaufs wird ein Symptomenkomplex verstanden, welcher sich, nach mehr oder weniger langem Stehen, durch kalten Schweiss, undeutliches Sehen mit schwarzen Punkten, Schwindel, Ohrensausen und oft mit kurzdauerndem Bewusstseinsverlust manifestiert (Lüthy). Im Handbuch der Inneren Medizin unterteilen Wollheim und Möller (1960) die orthostatischen Reaktionen in a) das orthostatische Syndrom, b) den orthostatischen Kollaps und c) die "postural hypotension". Beim orthostatischen Syndrom kommt es zu den oben geschilderten Beschwerden, obwohl sich der Blutdruckabfall in mässigen Grenzen hält. Ursächlich verantwortlich ist eine Abnahme der aktiven Blutmenge beim Stehen. Im Gegensatz hierzu ist der orthostatische Kollaps, der primär oder als Folge des orthostatischen Syndroms auftreten kann, durch einen starken Blutdruckabfall und Bewusstseinsverlust gekennzeichnet. Er ähnelt damit dem Syndrom der "postural hypotension", das im Gegensatz zu jenem, jedoch fast nur bei älteren Patienten als Folge pathologischer Veränderungen im ZNS zu beobachten ist. Ursache dieser im

deutschen Schrifttum als Positionshypotonie bezeichneten Erkrankung (Gerhard und Smekal 1968) ist, wie man heute ziemlich sicher weiss, eine Funktionseinschränkung des sympathischen Nervensystems. Luft und Euler (1953) waren die ersten, die einen bemerkenswerten Abfall der Noradrenalinfreisetzung bei solchen Patienten nachweisen konnten. Diese Beobachtungen wurden inzwischen mehrfach bestätigt (Vendsalu 1960; Mc. C. Goodall 1967 und 1968). Letzterer konnte in einem Fall autoptisch einen Verlust der neurogenen Strukturen des sympathischen Nervensystems infolge Amyloideinlagerung nachweisen. Es ähnelt die "postural hypotension" damit der Myasthenia gravis, die ja durch eine mangelnde Freisetzung von Acetylcholin an den motorischen Endplatten gekennzeichnet ist.

II. MATERIAL UND METHODIK

a) Versuchspersonen

Insgesamt wurden bei 43 Versuchspersonen Katecholaminbestimmungen im Venenblut durchgeführt. Unter diesen Versuchspersonen befanden sich 22 Patienten mit essentieller Hypertonie aus der Würzburger Medizinischen Universitätsklinik und 21 normotone Vergleichspersonen (Studenten und kreislaufgesunde Patienten der Klinik). Von der hypertonen Versuchsgruppe waren 9 Patienten unter 35 Jahren alt und damit als jugendliche Hypertoniker anzusprechen; das Alter der übrigen lag zwischen 37 und 67 Jahren. Bei den jüngeren lag eine labile Hypertonie in 7 Fällen vor, gegenüber 2 Fällen bei der älteren Patientengruppe. Die Dauer der Hypertonie betrug zum Zeitpunkt der Versuche maximal 10 Jahre bis minimal wenige Wochen. Die Diagnose - essentielle Hypertonie - war in allen Fällen durch Ausschluss bekannter Hochdruckmechanismen gestellt worden.

b) Orthostaseversuch auf dem Kipptisch

Vor Beginn des eigentlichen Versuches blieben die Probanden längere Zeit ruhig auf dem Kipptisch liegen, wobei auf bequeme Lagerung geachtet wurde. Während dieser Zeit wurden ständig Blutdruckmessungen nach Riva-Rocci und palpatorische Pulsbestimmungen vorgenommen, sowie eine Kanüle in die V.cubitalis des anderen Arms

gelegt, die durch gelegentliches Spülen mit einem Gemisch aus Heparin und physiologischer Kochsalzlösung freigehalten wurde.

Nachdem sich Blutdruck und Puls auf ein konstantes Niveau eingependelt hatten, erfolgte die erste Blutentnahme. Anschliessend wurden die Probanden für 15 Minuten auf dem Kipptisch in eine aufrechte Position von 70° gebracht, wobei Blutdruck und Puls alle 2 - 3 Minuten gemessen wurden. In der 5. und 15. Minute erfolgte jeweils die 2. und 3. Blutentnahme. Danach wurden die Versuchspersonen wieder in Horizontallage gebracht. Im Anschluss an die orthostatische Belastung wurden Blutdruck und Puls über 10 Minuten verfolgt.

Bei den Probanden, bei denen es unter der Kipptisch-Belastung zu Prae-Kollapserscheinungen kam, wurde die Belastung abgebrochen, der Tisch in Horizontallage geholt, RR und Puls weiter verfolgt und eine Blutprobe entnommen, sowie die Venenfüllung dies ermöglichte.

c) Methodik der Katecholaminbestimmung

Zur Bestimmung der Plasmakatechinamine wurde die fluorometrische Methode verwandt, die auf der Trihydroxyindol-Reaktion beruht. Hierbei werden Adrenalin und Noradrenalin zu Adrenochrom und Noradrenochrom oxydiert, die sich im alkalischen Milieu zu Trihydroxyindolen umlagern, nämlich zu den stark fluoreszierenden Adrenolutin und Noradrenolutin. Diese Substanzen sind relativ instabil, können aber durch Zugabe eines Antioxydans für einige Zeit haltbar gemacht

werden. Im Prinzip wurde die von Häggendal (1963) angegebene Methode übernommen, die sich besonders für die Bestimmung geringer Konzentrationen von Katecholaminen im Plasma eignet und sich bereits vorher bewährt hatte (Klusmann 1966; Antonin 1967). Zur Fluoreszenzmessung diente ein Aminco-Bowman-Spektrofluorometer.

d) Behandlung der Blutproben

In einer 20 ml-Spritze wurden zu 2 ml Antikoagulans (1 g des Natriumsalzes der Aethylen-Diamino-Tetraessigsäure (EDTA) ad 100 ml physiologische Kochsalzlösung) 18 ml Blut aufgezogen. Nach Abnahme einer Probe zur Hämatokrit-Bestimmung wurde der Inhalt der Spritze zu gleichen Teilen auf zwei Zentrifugenröhrchen verteilt, die in einem mit Eiswasser gefüllten Behälter standen, und anschliessend in einer Kühlzentrifuge bei + 4° 20 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Die effektive Plasmamenge wurde aus dem gesamten abhebbaren Überstand des Blut-Antikoagulans-Gemisches nach einer von Weil-Malherbe angegebenen Formel berechnet:

$$\frac{\text{Gesamt-ml in der Spritze} - \frac{\text{dto x Hkt}}{100} - \text{ml Antikoagulans}}{\text{Gesamt-ml in der Spritze} - \frac{\text{dto x Hkt}}{100}} \times \text{gesamtabhebbarer Überstand}$$

Anschliessend wurde das Plasma mit etwa 1/10 Vol. 5 n Perchlorsäure enteiweisst. Nach erneutem Zentrifugieren wurde der Überstand durch Zusatz von 5 n Kaliumkarbonat auf einen pH von etwa 4 gebracht (Kontrolle mit pH-Papier) und im Tiefkühlfach eingefroren. Nach den Erfahrungen von Vendsalu (1960), Häggendal (1963) und Kuschke können diese Extrakte ohne Aktivitätsverlust mehrere Wochen lang aufbewahrt werden.

Zur Konzentration und Reindarstellung der Katecholamine haben wir Ionenaustauscher benutzt.

e) Vorbereitung des Ionenaustauschers - Dowex 50 W x 8, mesh 200 - 400

Suspendieren des Harzes in 5 Vol. Wasser, dann 10 Minuten lang mittels Magnetrührer rühren, kurz absetzen lassen und trüben Überstand verwerfen. Zum Harz in 1 Vol. Wasser in etwa 10 Minuten unter ständigem Rühren 2 n HCL zugeben. Rühren für eine Stunde fortsetzen. Absetzen lassen, Überstand dekantieren, Harz 5 mal mit reichlich Wasser waschen. Überführen in die Na-Form durch langsames Zugeben von 5 Vol. 5 n NaOH innerhalb von 10 Minuten. Eine halbe Stunde rühren. Nach Absetzen dekantieren. Mehrmals mit Aqua bidest. waschen. Rückführen in die saure Form wie oben.

f) Präparation der Säulen zur Isolierung der Katecholamine

Die Glaswolle am Säulenauslauf - Durchmesser 4 mm - wird mit etwas Aqua bidest. angefeuchtet, und anschliessend der Austauscher mit einer 2 ml-Pipette etwa 3,5 cm hoch gleichhoch eingeschwemmt. Danach spülen wie folgt:

1. 10 ml 2 n HCL
2. 15 ml Aqua bidest. mit 0,1 %igem EDTA-Zusatz
3. 15 ml 1/10 n Phosphatpuffer mit 0,1 %igem EDTA-Zusatz, pH 6,5; bzw. so viel Puffer, bis pH am Säulenauslauf 6,5

4. 15 ml Aqua bidest. mit 0,1 %igem EDTA-Zusatz
5. Plasma-Extrakt (nach dem Auftauen mit 5 n Kaliumkarbonat auf pH 6,5 gebracht).
6. 20 ml Aqua bidest. mit 0,1 %igem EDTA-Zusatz
7. Eluieren mit 1 n HCL.

Es wurden 4 ml Eluat in einem graduierten Zentrifugenröhrchen aufgefangen, nachdem die ersten Tropfen bis herunter zu einem pH von 2,5 (Kontrolle mit pH-Papier) verworfen wurden.

g) Oxydation der Katecholamine

Da eine Differenzierung der Katecholamine in Adrenalin und Noradrenalin nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit möglich ist, erfolgten die Messungen gegen einen jeweils frisch angesetzten Noradrenalin-Standard (0,1 /ug NA), der wie die Plasma-Proben oxydiert wurde. Diese 0,1 /ug und ihr abgelesener Ausschlag auf dem Spektrofluorometer, abzüglich der Extinction des Reagenzleerwertes, wurden in Beziehung gesetzt zu der vermuteten KA-Menge in der Plasma-Probe (= x) und der Differenz von Eluat und Eluatleerwert:

$$\frac{0{,}1\ /\text{ug NA}}{\text{Standardwert - Reagenzleerwert}} = \frac{x}{\text{Eluat - Eluatleerwert}}$$

Unter Beachtung des Verhältnisses der oxydierten Probe (2 ml) und der Gesamteluatmenge wird die KA-Konzentration in 1000 ml Plasma, wie folgt, berechnet:

$$\text{KA in 1000 ml Plasma} = \frac{\text{x mal 1000 mal Gesamteluatmenge}}{\text{effektive Plasmamenge mal 2}}$$

Für die Oxydation notwendige Reagenzien:
NA-Standard, Stammlösung von 0,1 mg/ml wurde auf
1 µg/ml verdünnt
1/10 n Phosphatpuffer, pH 6,5
0,25 %iges Kaliumferricyanid
20 %ige Natronlauge
BAL-Natriumsulfit-Gemisch

Das Gemisch wurde jeweils erst kurz vor der Oxydation hergestellt (ist nur 2 Stunden haltbar) und zwar aus 4 ml gesättigter Natrium-Sulfit-Lösung (5g Na-Sulfit in 10 ml Aqua bidest.) und 20 mikron BAL (British-Anti-Lewisit). Zum Abmessen der geringen Menge BAL wurden microcaps verwendet. Die Natrium-Sulfit-Lösung muss spätestens nach 5 Tagen neu angesetzt werden.

Ansatz:

	Eluat	Eluat-Leerw.	Reagenz-Leerw.	NA-Standard
NA	-	-	0,1	0,1
Puffer	0,30	0,30	0,30	0,30
H_2O	-	-	1,9	1,9
Eluat	2,0	2,0	-	-
$K_3Fe(CN)_6$	0,1	0,1	0,1	0,1
BAL-Na_2SO_3	0,2	0,2	0,2	0,2
NaOH	0,3	0,3	0,3	0,3

Die Oxydation erfolgte in Zentrifugenröhrchen.
Im einzelnen gingen wir in folgender Weise vor:

Kurz vor Beginn des Ansatzes wurde der pH des Eluates mit 5 n Kaliumkarbonat auf pH 6,5 eingestellt (Kontrolle mit pH-Papier), und die Menge des neutralisierten Eluates gemessen. Sodann erfolgte zuerst die Oxydation der Eluat- und Reagenzleerwerte, im Anschluss daran zeitlich exakt die der eigentlichen Proben.

Eluatwert:

0,3 ml Phosphatpuffer werden einpipettiert, als nächstes 0,2 ml BAL-Natriumsulfit-Gemisch, dazu dann die 2 ml Eluat. Das Ganze wurde gut durchmischt und dann 0,1 ml Kaliumferricyanid und 0,3 ml Natronlauge hinzugefügt.

Reagenzleerwert:

Zu 0,3 ml Phosphatpuffer und 2 ml des neutralisierten Eluates wurden 0,1 ml Kaliumferricyanid einpipettiert. Nach genau 3 Minuten (mit der Stoppuhr gemessen) wurde die Oxydation durch Hinzufügen von 0,2 ml des BAL-Natriumsulfit-Gemisch und von 0,3 ml Natronlauge gestoppt.

NA-Standard:

Hier wurde wiederum an Stelle des Eluates 1,9 ml H_2O + 0,1 ml NA-Standard verwendet, ansonsten wurde wie bei den Eluatwerten verfahren.
Nach etwa 15 Minuten - vom Beginn der Oxydation an - wurden alle Werte am Aminco-Bowman-Spektrofluorometer abgelesen, und zwar bei einer Aktivierungswellenlänge von 395 m/u und einer Fluoreszenzwellenlänge von 540 m/u. Für alle Versuche wurden konstante Empfindlichkeits- und Sensibilitätsstufen eingehalten.

Um die Genauigkeit der angegebenen Methode zu prüfen, führte Antonin (1967) in der Würzburger Klinik Vergleichsbestimmungen bei 6 Versuchspersonen durch. Er fand eine mittlere Differenz von 10 % und maximal einen Unterschied von 16 % in der KA-Konzentration. Häggendal (1963) berichtete, dass hiermit bei getrennter Bestimmung von A und NA 71 % der KA erfasst würden mit einer Standardabweichung von 16 %.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse statistisch durch den T-Test ausgewertet.

III. BEFUNDE

a) Verhalten des Plasma-Katecholaminspiegels bei Normotonen nach orthostatischer Belastung (Tabelle und Diagramm 1)

Untersucht wurden 14 Probanden. Der Ruheausgangswert (angegeben als Nor-Adrenalin-Aequivalent/1000 ml Plasma) lag im Mittel bei 0,23 /ug/L mit einer Standardabweichung von ± 0,04. Er entspricht damit den Werten, die andere Autoren wie Häggendal (1963), Vendsalu (1960), Antonin (1967), Klusmann (1968) und Eckmann (1968) gefunden haben. Bei Betrachtung der Einzelwerte der 14 Probanden zeigt sich eine grosse interindividuelle Schwankungsbreite (siehe Tabelle 1). Bis heute ist es nicht gelungen, die Faktoren, die die Katecholaminausschüttung aus Nebennierenmark und sympathischen Nervenendigungen steuern, restlos aufzuklären, so dass man sich zunächst damit begnügen muss, eine unterschiedliche emotionale Spannung und damit einen unterschiedlichen Tonus des sympathischen NS mit entsprechenden Konsequenzen auf die KA-Ausschüttung anzunehmen.

Die Tabelle 1 zeigt weiter, dass es nach 5-minütiger orthostatischer Belastung auf dem Kipptisch zu einem deutlichen Anstieg des mittleren Plasma-Katecholamingehaltes auf 0,41 ± 0,05 /ug/L kommt. Bei einem $P > 0,05$ zwischen diesem und dem Ausgangswert ist der Anstieg statistisch signifikant. 11 der 14 Versuchspersonen reagierten in Orthostase mit einem Anstieg, 2 Probanden

			RUHE			ORTHOSTASE						RUHE	
						nach 5 Min.			nach 15 Min.				
Nr.	Name	Alt. in Jahr	Pls	RR	KA	Pls	RR	KA	Pls	RR	KA	Pls	RR
1	G.B.	25	84	135/65	0,16	108	135/90	0,29	104	140/85	0,11	84	140/75
2	H.M.	25	88	120/70	0,18	96	130/80	0,52	100	125/95	0,11	84	120/70
3	H.H.	26	92	130/85	0,15	100	130/100	0,23	100	125/95	0,51	88	120/80
4	H.A.	26	78	130/80	0,21	96	130/95	0,55	88	130/95	0,33	70	120/70
5	R.F.	59	75	140/80	0,18	100	140/80	0,41	90	140/85	0,20	72	140/85
6	W.Sch.	53	96	125/20	0,64	102	135/90	0,42	104	135/90	0,21	100	125/75
7	A.M.	37	84	150/20	0,50	93	145/90	0,37	93	135/90	0,26	66	140/80
8	E.W.	43	88	140/95	0,26	108	130/100	0,32	105	130/110	0,26	88	135/95
9	J.B.	47	72	150/90	0,11	93	150/105	0,15	84	130/105	0,39	66	140/90
10	N.H.	37	80	130/85	0,11	104	125/100	0,36	104	130/100	0,22	76	120/80
11	H.W.	37	60	125/85	0,14	88	130/100	0,14	81	125/95	0,19	63	125/95
12	E.St.	37	84	130/65	0,25	102	130/80	0,88	111	120/85	0,22	81	130/70
13	M St.	24	86	125/60	0,13	92	135/85	0,62	84	135/75	0,17	76	125/65
14	H.J.K.	42	68	110/75	0,23	75	115/85	0,43	80	115/85	0,56	68	115/75
MITTELWERT					0,23			0,41			0,27		

Tab. 1: Verhalten von Pulsfrequenz, Blutdruck und Plasmakatecholaminen (angegeben als NA-Aequivalent/1000 ml Plasma) in Ruhe, nach 5- bzw. 15minütiger Belastung auf dem Kipptisch in 70°-Position, sowie 2 Minuten nach Rückführen in die Horizontale bei normotonen Versuchspersonen.

Diagramm 1: Verhalten der Plasma-Katecholamine (angegeben als NA-Aequivalent/1000 ml Plasma) in Ruhe, nach 5- bzw. 15minütiger Belastung auf dem Kipptisch bei normotonen Versuchspersonen. - Mittelwert gestrichelt -

(Nr. 6 und 7) - beide mit einem hohen Ruheausgangswert - hatten einen Abfall ihres NA-Wertes zu verzeichnen, während bei einem überhaupt kein wesentlicher Unterschied feststellbar war, trotz Anstieg von Puls und mittlerem Blutdruck.

Nach 15-minütiger Orthostase fällt der NA-Wert auf 0,27 ± 0,04 /ug/L. Dieser Abfall gegenüber dem nach 5-minütiger Orthostase gefundenen Wert ist statistisch signifikant ($P > 0,05$). Bei 4 Probanden (Nr. 3, 9, 11 und 14) ist der Maximalwert allerdings erst nach 15-minütiger Orthostase erreicht.

Parallel zu diesen Katecholaminwerten findet man ein nahezu entsprechendes Verhalten von Pulsfrequenz und Blutdruck. Die Pulskurve zeigt nach Beginn der orthostatischen Belastung einen Anstieg um ca. 20 % und bleibt bis zum Ende des Stehversuches auf annähernd gleicher Höhe, um nach Rückführung in die Ruhelage unter den Ausgangswert abzusinken. Ungefähr gleiches lässt sich vom diastolischen Blutdruck sagen, während der systolische RR keine gröberen Schwankungen erkennen lässt.

Zusammenfassend ergibt sich für die orthostatische Belastung bei normotonen Versuchspersonen: der Plasma-Katecholaminspiegel steigt nach 5-minütiger Stehbelastung signifikant an, um im weiteren Verlauf nach 15-minütiger Orthostase wiederum signifikant abzufallen. Dieser Tendenz - zumindestens in der ersten Phase des Versuches - entspricht das Verhalten von Pulsfrequenz und diastolischem Blutdruck, welche ebenfalls einen deutlichen Anstieg zeigen, sich dann über längere Zeit im Stehen nicht verändern und erst nach Rückführen in die Ruhelage den Ausgangswert wieder erreichen bzw. ihn unterschreiten. (Siehe auch Diagramm 1).

b) Verhalten des Plasma-Katecholaminspiegels bei jugendlichen Hypertonikern nach orthostatischer Belastung
(Tabelle und Diagramm 2)

Untersucht wurden 9 Probanden, bei denen sich ein durchschnittlicher Plasma-Katecholamingehalt in Ruhelage von 0,37 ± 0,07 /ug/L in der Ruhelage fand. Wegen der grossen Streuung dieses Mittelwertes ist dieser Wert nicht signifikant verschieden von dem Basalwert der Gruppe a ($P > 0,1$) und auch nicht von dem der Gruppe c ($P > 0,15$).

Ein Drittel der juvenilen Hypertoniker hat deutlich erhöhte Basalwerte (Fall 1, 2, 3) zwischen 0,60 und 0,75 /ug/L, die nur von 1 der 14 normotonen Versuchspersonen erreicht wird. Diese hohen Werte werden unter Orthostase weiter gesteigert und liegen in 2 Fällen auch nach 15' noch über dem Basalwert. Auch die Werte der übrigen Probanden steigen ausnahmslos an, sogar eindeutig stärker als diejenigen der Normotonen bei etwa gleichem Basalwert.

Allgemein kommt es nach 5-minütiger Orthostase zu einem Anstieg auf 0,63 ± 0,10 /ug/L, nach 15' zu einem geringfügigen Abfall auf 0,56 ± 0,07 /ug/L. Statistisch gesehen zeigen diese Werte bei einem Vergleich untereinander keinen signifikanten Unterschied, wohl infolge der grossen Streubreite. Lediglich der 15'-Wert zeigt einen hochsignifikant verzögerten Abfall gegenüber dem entsprechenden Wert der normotonen Vergleichspersonen ($P > 0,001$).

Die Puls- und Blutdruckwerte dieser Gruppe erscheinen im Vergleich untereinander nicht wesentlich

			RUHE			ORTHOSTASE						RUHE	
						nach 5 Min.			nach 15 Min.				
Nr.	Name	Alt. in Jahr.	Pls	RR	KA	Pls	RR	KA	Pls	RR	KA	Pls	RR
1	E.Sch.	18	78	150/75	0,61	84	135/90	0,67	76	105/80	0,77	56	135/90
2	E.Z.	33	122	165/100	0,75	132	170/80	0,97	132	170/80	0,49	96	175/95
3	F.Ch.	32	70	145/80	0,60	86	140/100	1,19	92	140/100	0,68	76	140/95
4	J.N.	29	72	140/90	0,28	96	135/100	0,75	96	140/100	0,40	72	140/90
5	P.R.	34	84	160/95	0,13	108	155/100	0,42	108	150/100	0,22	88	155/90
6	D.St.	19	64	130/80	0,27	70	135/95	0,46	75	130/85	0,37	68	150/95
7	H.K.	27	68	140/90	0,26	75	145/100	0,44	84	140/100	0,55	65	140/90
8	M.H.	33	75	155/100	0,32	99	140/110	0,46	90	155/110	0,75	78	155/100
9	E.H.	28	82	140/95	0,14	111	130/115	0,29	104	145/110	0,77	81	135/100
MITTELWERT					0,37			0,63			0,56		

Tab. 2: Verhalten von Blutdruck, Pulsfrequenz und Plasma-KA (angegeben als NA-Aequivalent/1000 ml Plasma) nach orthostatischer Kipptischbelastung bei juvenilen Hypertonikern.

			RUHE			ORTHOSTASE						RUHE	
						nach 5 Min.			nach 15 Min.				
Nr.	Name	Alt. in Jahr.	Pls	RR	KA	Pls	RR	KA	Pls	RR	KA	Pls	RR
1	J.H.	67	88	165/90	0,35	104	175/105	0,59	108	160/100	1.00	56	135/90
2	A.B.	43	75	200/120	0,29	80	190/125	0,45	80	185/120	0,22	96	175/95
3	H.B.	51	84	195/140	0,28	80	205/150	0,31	76	205/145	0,14	76	140/95
4	R.G.	45	84	175/95	0,22	100	165/110	0,39	96	155/110	0,20	72	140/90
5	J.P.	45	63	210/130	0,45	64	185/125	1,98	80	170/125	0,54	88	155/90
6	F.Sch.	50	105	170/80	0,12	100	155/90	0,62	106	165/100	0,47	68	150/95
7	L.M.	50	92	170/110	0,23	108	160/120	0,51	110	165/120	0,30	65	140/90
8	J.K.	53	68	170/130	0,16	76	160/130	0,27	75	155/120	0,28	78	155/100
9	W.R.	37	68	145/90	0,39	90	140/110	0,23	84	140/110	0,49	81	135/100
MITTELWERT					0,22			0,59			0,40		

Tab. 3: Verhalten von Pulsfrequenz, Blutdruck und Plasma-KA (angegeben als NA-Aequivalent/1000 ml Plasma) nach orthostatischer Kipptischbelastung bei ess. Hypertonikern über 35 Jahren.

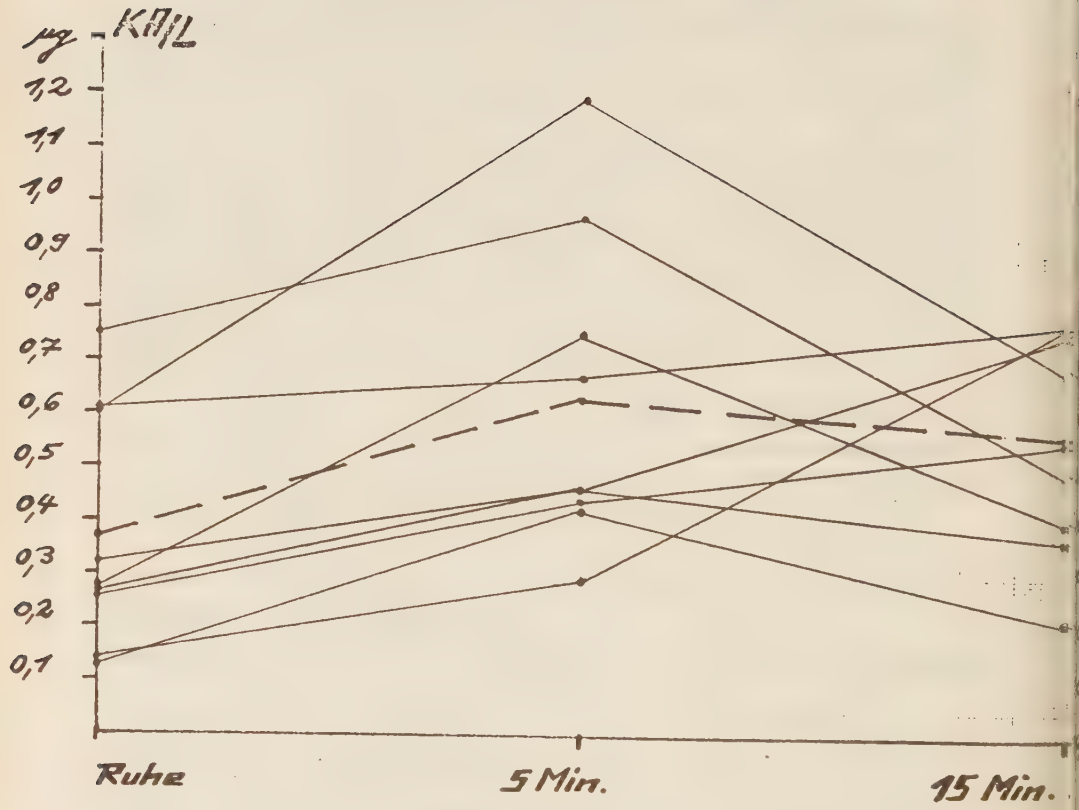

Diagramm 2: Verhalten der Plasma-Katecholamine (angegeben als NA-Aequivalent/1000 ml Plasma) in Ruhe, nach 5- bzw. 15minütiger Belastung auf dem Kipptisch bei juvenilen Hypertonikern unter 35 Jahren. - Mittelwert gestrichelt -

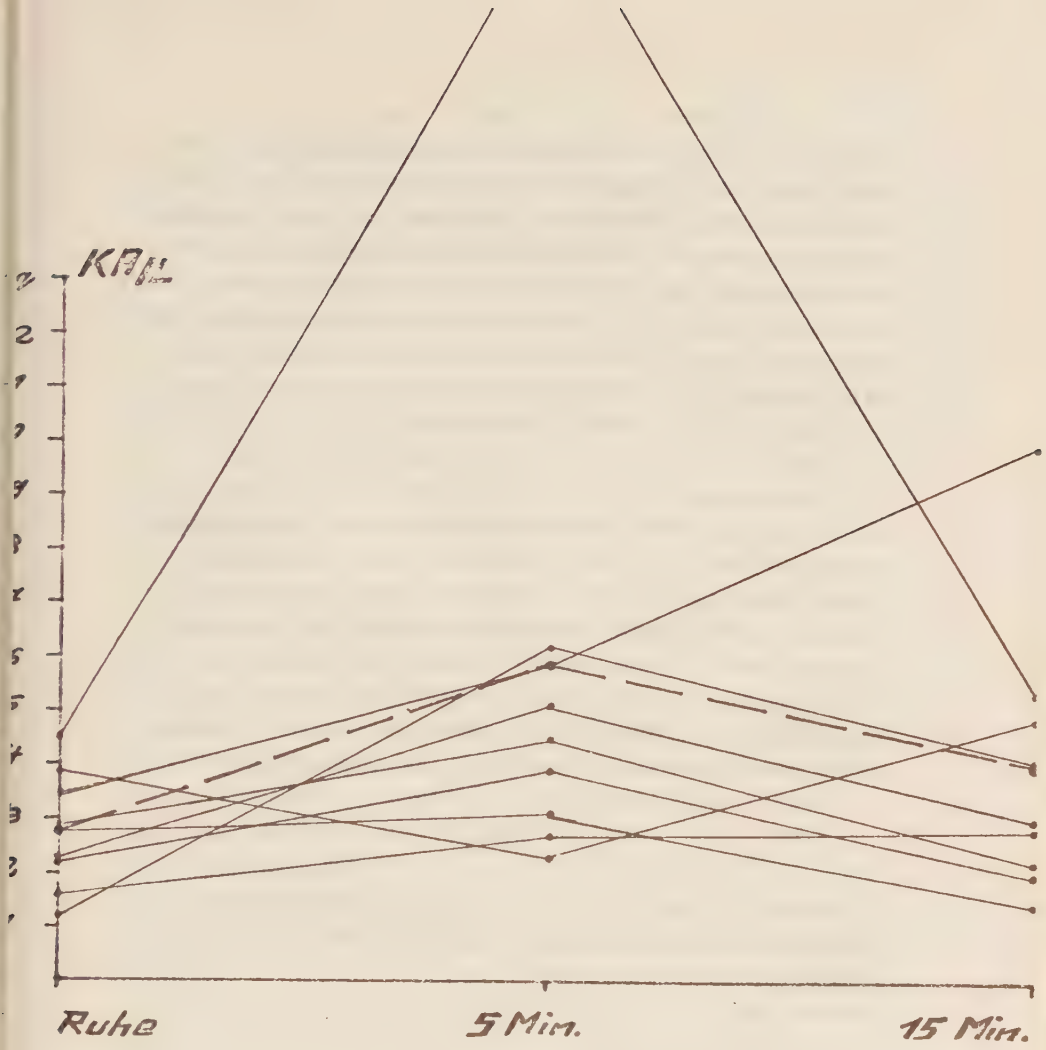

Diagramm 3: Verhalten der Plasma-Katecholamine (angegeben als NA-Aequivalent/1000 ml Plasma) in Ruhe, nach 5- bzw. 15minütiger Belastung auf dem Kipptisch in 70°-Position bei essentiellen Hypertonikern über 35 Jahren. - Mittelwert gestrichelt -

anders als bei den Normotonen, wenn man berücksichtigt, dass der Blutdruck als Ausdruck der Hypertonie allgemein etwas erhöht ist. Es kommt zu einem deutlichen Anstieg der Pulsfrequenz und etwas weniger des diastolischen RR, wohingegen sich der systolische Blutdruck nicht entscheidend ändert. Nach Rückführung in die Horizontale findet sich, wie auch vorher bei der Gruppe a, ein Absinken von Pulsfrequenz und diastolischem RR unter den Ausgangswert.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich - statistisch gesehen - keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Normotonen ergeben haben, abgesehen von einem hochsignifikanten Unterschied in den 15-Minuten-Werten beider Gruppen. Immerhin zeigen aber ca. ein Drittel der juvenilen Hypertoniker einen deutlich erhöhten NA-Plasmaspiegel in Ruhe, sowie darüber hinaus die ganze Gruppe einen deutlich stärkeren Anstieg unter orthostatischer Belastung als Normotone.

c) Verhalten des Plasma-Katecholaminspiegels bei älteren essentiellen Hypertonikern unter orthostatischer Belastung
(Tabelle und Diagramm 3)

Der hier gemessene Basalwert lag trotz der deutlichen Hypertonie - im Mittel 170/110 mm Hg - nur unwesentlich über dem Wert, der bei den normotonen Probanden festgestellt werden konnte (0,23 $\pm$ 0,04 /ug/L gegenüber 0,28 $\pm$ 0,04 /ug/L), aber doch deutlich unter dem bei den juvenilen Hypertonikern gefundenen Ergebnis (0,37 $\pm$ 0,07 /ug/L). Ein Vergleich aller Basalwerte lässt allerdings einen signifikanten Unterschied nicht erkennen (P zwischen $>0,1$ und $> 0,2$).

Nach 5-minütiger orthostatischer Belastung erfolgte bei der Gruppe c ein Anstieg auf 0,59 /ug/L, der auf den besonders starken Anstieg bei dem Probanden J.P. (Nr. 5) auf 1,98 /ug/L zurückzuführen ist. Bei Nichtberücksichtigung dieses Probanden entspricht der Anstieg der übrigen VP im Mittel 0,42 ± 0,05 /ug/L dem der normotonen Gruppe und der Gruppe der juvenilen Hypertoniker. Dieser Anstieg ist statistisch signifikant ($P > 0,05$). Nach 15 Minuten Orthostase liegt der NA-Spiegel dieser Gruppe mit 0,40 ± 0,09 /ug/L deutlich über dem der normotonen Kontrollpersonen (0,27 ± 0,04 /ug/L), ist aber von diesem nicht signifikant verschieden ($P > 0,15$).

Die Pulsfrequenz und der diastolische RR steigen im Vergleich mit den Gruppen a und b nur mässig an. Im Gegensatz zu diesen zeigt sich hier jedoch erstmals ein bemerkenswerter Abfall des systolischen Blutdrucks im Stehen. Trotz dieser objektiv nachweisbaren unterschiedlichen Kreislaufverhältnisse kam es bei keinem dieser Patienten zu irgendwelchen subjektiven Beschwerden. Bei Betrachtung der Einzelergebnisse zeigten sich keine Beziehungen zwischen den orthostatisch bedingten Veränderungen von Blutdruck und Puls einerseits und NA-Plasmaspiegel andererseits.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei älteren Hypertonikern mit meist fixiertem Hochdruck eine gegenüber Normotonen verstärkte Reaktion des NA-Plasmaspiegels auf orthostatische Belastung im Gegensatz zu juvenilen Hypertonikern nur vereinzelt zum Nachweis kommt.

d) Der Plasma-Katecholaminspiegel bei orthostatischem "Kollaps"

Von den insgesamt 43 untersuchten Probanden konnten 11 - davon 7 normotone und 4 hypertone Versuchspersonen - nicht mit in die Hochdruck-Studien einbezogen werden, da infolge starker orthostatischer Beschwerden während der Stehphase ein sofortiges Rückverbringen in die Horizontale notwendig wurde. Dieser Gruppe war bislang von einer Neigung zu orthostatischen Kreislaufbeschwerden nichts bekannt gewesen. Somit stellt das "vertikale Liegen" ganz offensichtlich eine ungleich stärkere Kreislaufbelastung dar als das gewöhnliche Stehen, welches durch dauerndes Muskelspiel zur Aufrechterhaltung des labilen Gleichgewichtes und einem daraus sich ergebendem anhaltenden venösen Rückstrom zum rechten Herzen viel besser vertragen werden kann.

Da gleiche Versuchsbedingungen bei dieser Gruppe nicht eingehalten werden konnten, muss auf eine tabellarische und graphische Gesamtdarstellung verzichtet werden. Einzelheiten über den Versuchsablauf finden sich in den folgenden Fallberichten:

1) H.-O.H., 22 J. Bei Versuchsbeginn: RR (in mm Hg) 130/65, Puls 72/min, KA = 0,10 µg/L. Nach 5' in Orthostase: RR 70/55, Puls 68/min, KA = 0,36 µg/L. Anschliessend wegen Übelkeit, Blässe Horizontallagerung: RR nicht messbar, Puls 56/min. Nach 15' im Liegen: RR 125/65, Puls 68/min, KA = 0,03 µg/L.

2) E.L., 35 J. Bei Versuchsbeginn: RR 125/80, Puls 84/min, KA = 0,17 µg/L. Nach 1'30" in Orthostase wegen Schwächegefühl, starker Blässe, Schweissausbruch

Horizontallagerung: RR 70/40, Puls 68/min. KA = 0,16 /ug/L. Nach 15' im Liegen: RR 110/75, Puls 88/min, KA = 0,35 /ug/L.

3) A.K., 55 J. Bei Versuchsbeginn: RR 120/80, Puls 68/min, KA = 0,28 /ug/L. Nach 5' in Orthostase: RR 110/90, Puls 84/min, KA = 0,42 /ug/L. Nach 12' in Orthostase: RR 110/90, Puls 88/min. Nach 14' in Orthostase wegen Schwindel, Übelkeit, Blässe Horizontallagerung. RR 105/100, Puls 92/min, KA = 0,42 /ug/L.

4) P.Pf., 22 J. Bei Versuchsbeginn: RR 130/80, Puls 80/min, KA = 0,15 /ug/L. Nach 5' in Orthostase: 130/90, Puls 92/min, KA = 0,15 /ug/L. Nach 14' in Orthostase wegen Übelkeit, Schweissausbruch, Flimmern vor den Augen Horizontallagerung: RR nicht messbar, Puls 52/min, KA = 0,11 /ug/L.

5) G.K., 24 J. Bei Versuchsbeginn: RR 130/80, Puls 68/min, KA = 0,25 /ug/L. Nach 5' in Orthostase wegen Blässe, Schweissausbruch, Flimmern vor den Augen Horizontallagerung: RR 70/60 (?), Puls 52/min, KA = 0,24 /ug/L.

6) B.Sch., 22 J. Bei Versuchsbeginn: RR 120/70, Puls 76/min, KA = 0,17 /ug/L. Nach 3' in Orthostase wegen Schwäche, Flimmern vor den Augen Horizontallagerung: RR nicht messbar, Puls 52/min., KA = 0,09 /ug/L. Nach 11' im Liegen: RR 110/65, Puls 76/min, Ka = 0,21 /ug/L.

7) U.K., 24 J. Bei Versuchsbeginn RR 130/70, Puls 80/min, KA = 0,18 /ug/L. Nach 5' in Orthostase:

RR 130/85, Puls 96/min, KA = 0,51 /ug/L. Nach 15' in Orthostase Schwächegefühl, Schwindel, Flimmern vor den Augen: RR 110/85, Puls 92/min, KA = 0,17 /ug/L.

8) E.M., 44 J. Hypertonie seit 2 Jahren bekannt. Bei Versuchsbeginn: RR 180/110, Puls 62/min, KA = 0,15 /ug/L. Nach 5' in Orthostase: RR 170/120, Puls 78/min, KA = 0,11 /ug/L. Nach 10' in Orthostase wegen Schweissausbruch, Blässe, Schwarzwerden vor den Augen Horizontallagerung: RR 60/40, Puls 52/min, KA = 0,44 /ug/L.

9) Th.Sch., 26 J. Hypertonie seit 3 Jahren bekannt. Bei Versuchsbeginn: RR 150/100, Puls 70/min, KA = 0,19 /ug/L. Nach 5' in Orthostase wegen Schweissausbruch, Blässe, Wärmegefühl Horizontallagerung: RR 120/100, Puls 88/min., KA = 0,19 /ug/L. Nach 15' im Liegen: RR 130/85, Puls 68/min, KA = 0,18 /ug/L.

10) W.L., 32 J. Hypertonie seit 1 Jahr bekannt. Bei Versuchsbeginn RR 140/95, Puls 60/min, KA = 0,22 /ug/L. Nach 5' in Orthostase: RR 125/105, Puls 80/min, KA = 0,10 /ug/L. Nach 9' in Orthostase wegen Übelkeit, Schweissausbruch Horizontallagerung: RR 120/100, Puls 52/min, keine KA-Bestimmung.

11) E.F., 48 J. Hypertonie seit 3 Jahren bekannt. Bei Versuchsbeginn: RR 135/85, Puls 76/min, KA = 0,37 /ug/L. Nach 5' in Orthostase wegen Blässe, Schweissausbruch, Flimmern vor den Augen Horizontallagerung: RR 95/80, Puls 84/min, KA = 0,04 /ug/L. Nach 15' im Liegen: RR 145/100, Puls 76/min, KA = 0,73 /ug/L.

Der Ausgangsplasma-Katecholaminspiegel beträgt bei den 11 Probanden im Mittel 0,20 ± 0,02 /ug/L. Er unterscheidet sich damit nicht wesentlich von den vorher geschilderten Gruppen. Als Zeichen der orthostatischen Dysregulation bzw. des drohenden orthostatischen Kollapses lässt sich im wesentlichen folgende subjektive Symptomatik festhalten: Schwäche, Flimmern oder Schwarzwerden vor den Augen, Übelkeit. Hinzu treten als objektive äussere Zeichen Blässe und Schweissausbruch. Das Kreislaufverhalten ist unterschiedlich: teilweise kommt es zu einem sehr schnellen Blutdruckabfall (Fall 1,2,4,5,6,8,11), teilweise bleibt dieser zum Zeitpunkt der Horizontallagerung noch gleich- oder steigt sogar geringfügig an (Fall 3,7,9,10). Auch das Pulsverhalten ist teils bradycard (4,5,6,8,10), teils gleichbleibend oder tachycard (Fall 1,2,3,7,9,11).

Bezüglich des Verhaltens der Plasma-Katecholamine ist meist ein Abfall gegenüber den Ausgangswerten zu verzeichnen. Bei 6 der 11 Probanden (Nr. 1,4,6,7,10,11) wird dies im Zusammenhang mit dem Praekollaps vor oder nach Rückverbringen in die Horizontale deutlich. - In einem Fall (Nr. 8) bleibt zunächst der normalerweise in Orthostase einsetzende Anstieg aus - es kommt im Gegenteil zu einem geringfügigen Abfall der Plasma-Katecholamine - und erst nach Horizontallagerung wegen Praekollapserscheinungen zeigt sich ein erhöhter KA-Wert, wohl als Folge der in Gang gekommenen Gegenregulation. Bei drei weiteren Probanden (Nr. 2,5,9) bleibt ebenfalls der in Orthostase zu erwartende Anstieg aus, und es fehlt auch, im Gegensatz zu Fall Nr. 8, die reaktive KA-Erhöhung nach dem Kollaps. Nur in einem Fall (Nr. 3) ist es trotz eines normalen KA-Anstieges von 0,28 /ug/L in Ruhelage auf 0,42 /ug/L nach fünfminütiger Orthostase zu einem Praekollaps in der 14. Minute gekommen. Möglicherweise hätte hier eine Bestimmung in der 10. Minute ein Absinken des KA-Gehaltes sichtbar gemacht.

IV. BESPRECHUNG

Das sympathische Nervensystem stellt das Verbindungsglied zwischen vasomotorischem Zentrum und Gefässen dar. Eine ganz besonders wichtige Aufgabe ist die Aufrechterhaltung normaler Kreislaufverhältnisse bei Lagewechsel in die Vertikale. Bekanntlich sterben Vierfüsser, denen dieser Ausgleichsmechanismus fehlt, an einer cerebralen Anoxie, sobald man sie für längere Zeit in eine Position mit erhobenem Kopf bringt. Messbarer Ausdruck dieser orthostatischen Reflexerregbarkeit des sympathischen Nervensystems des Menschen ist eine gesteigerte Freisetzung des Noradrenalins, das als humoraler Überträgerstoff der adrenergen Nervenendigungen den Gefässtonus bestimmt (Euler et. al. 1959; Vendsalu 1960).

Das Noradrenalin liegt im Nerven in submikroskopischen Speichergranula vor, die elektronenoptisch mit Granulabläschen identisch sind, und aus denen, wie Euler gezeigt hat, das Noradrenalin bei Erregung des Nervens oder auf bestimmte chemische Reize zum Erfolgsorgan hin abgegeben wird. Dabei fliesst ein Teil des freigesetzten Überträgers unverändert auf dem Blutweg ab. Nach elektrischer Reizung der sympathischen Herznerven stieg der Amingehalt im Koronarsinusblut an (Siegel et. al. 1961). Somit stellt das im Plasma nachweisbare Noradrenalin gewissermassen nur einen Überlauf der gesamten Transmittermenge dar. Ihr grösster Anteil wird in die Nervenendigungen zurückgenommen oder durch die Monoaminooxidase (MAO)

abgebaut. Hierin wie auch in den methodischen Schwierigkeiten bei der quantitativen Erfassung der Katecholamine im Plasma, worauf in der Einleitung hingewiesen wurde, zeigen sich die Probleme der Bewertung der von mir vorgelegten Ergebnisse. Indessen erscheint es doch berechtigt, gewisse statistisch nachweisbare Tendenzen aus den Befunden abzuleiten. Alle Versuchspersonen - Kreislaufgesunde wie auch juvenile und essentielle Hypertoniker - wiesen in Ruhe zwar Unterschiede ihrer Ausgangswerte ihres Plasma-Katecholaminspiegels auf, die jedoch nicht statistisch signifikant sind. Die hier erhaltenen Ergebnisse zeigen eine gute Übereinstimmung zu den Werten, die andere Autoren wie Häggendal (1963), Vendsalu (1969), Antonin (1967), Klusmann (1966) und Eckmann (1968) gefunden haben.

Die orthostatische Reflexerregbarkeit zeigt sich bei allen Versuchspersonen im allgemeinen zunächst durch einen Anstieg der Aminkonzentration im Plasma nach Kippen in 70°-Position an. Im weiteren Verlauf der Stehbelastung kommt es dann zu einem Abfall des Noradrenalingehaltes im Plasma, der jedoch den Ruheausgangswert nicht erreicht. Dieser Versuchsablauf ist grundsätzlich in allen 3 Gruppen gleich und lässt sich statistisch belegen. Wenn letzteres nicht immer ganz sicher gelingt, so ist dies Folge der zu geringen Fallzahlen und der zu grossen Streubreite der Einzelwerte. Meines Erachtens stehen die hier vorgelegten Ergebnisse jedoch in deutlichem Widerspruch zu denen von Sundin (1958), der über ein Ausbleiben der normalerweise in Orthostase einsetzenden Steigerung der - allerdings im Urin enthaltenen - Katecholamine bei Hypertonie berichtet hat. Ebenso

scheint mir die von Hickler und Mitarbeiter (1959) vertretene Meinung, dass es beim essentiellen Hypertoniker in Orthostase zu einem geringeren Anstieg des Noradrenalinspiegels im Plasma komme, nicht richtig. Vorliegende Befunde stimmen besser mit denen von Kuschke und Herzer (1963) überein, die in Bezug auf die Katecholaminaktivität nach orthostatischer Belastung auf dem Kipptisch beim essentiellen Hypertoniker und beim Normotonen grundsätzlich gleiche Verhältnisse fanden.

Die vorliegende Arbeit muss sich weiterhin mit der Frage befassen, ob im Anfangsstadium der essentiellen Hypertonie - also beim jugendlichen Hypertoniker - eine verstärkte sympathisch-adrenerge Erregbarkeit gefunden werden kann. Es wurde eben dargelegt, dass - statistisch gesehen - ein grundsätzlicher Unterschied in der orthostatischen Reaktionsform des sympathischen Nervensystems beim Hypertoniker, essentiell oder juvenil, gegenüber dem Gesunden nicht abgeleitet werden kann. Immerhin sollte meines Erachtens nicht unerwähnt bleiben, dass ein Drittel der von mir untersuchten jugendlichen Hypertoniker (Fall 1,2,3, der Gruppe b) deutlich erhöhte Basalwerte hat, die unter Orthostase weiter gesteigert werden, und auch die übrigen Probanden dieser Gruppe zeigen unter Belastung eine verstärkte Aminausschüttung. Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse von Kuschke und Herzer (1963), in deren Versuchsmaterial 13 labile Hypertoniker im Alter unter 30 Jahren mit einem stärkeren Anstieg der Aminkonzentration in der Stehphase reagierten. Auch Sturm (1966) fand erhöhte VMS-Spiegel im Urin bei einigen der von ihm bevorzugt untersuchten jugendlichen Hochdruckpatienten. Für diese Gruppe von jugendlichen Hochdruckkranken lässt sich durchaus die These vertreten, dass eine Übererregbarkeit des sympathischen Nervensystems am

Beginn der essentiellen Hypertonie steht, welche später - ein Unterschied zum Normotonen ist dann ja nicht mehr nachweisbar - durch andere, bisher unbekannte Mechanismen unterhalten wird. Diese Pathogenese ist jedoch, wie aus meinen Ergebnissen hervorgeht, nicht allen jugendlichen Hochdruckpatienten zu eigen, denn die Mehrzahl weist ja keinen Unterschied zu den übrigen Gruppen auf. Möglicherweise handelt es sich bei diesen nur um eine hypertone Regulationsstörung (Reindell et. al. 1955, Delius 1958), die im weiteren Verlaufe des Lebens von einem anhaltend normalen Blutdruck abgelöst wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass gemäss den Erfordernissen des Kreislaufs beim Lagewechsel in die Vertikale eine Ausschüttung von Katecholaminen aus den Speichergranula des sympathischen Nervensystems erfolgt. Ausdruck hierfür sind der im Plasma angestiegene Noradrenalinspiegel und damit parallel ein Anstieg von Blutdruck und Pulsfrequenz. Ein statistischer Unterschied zwischen normotonen und hypertonen Versuchspersonen liegt nicht vor. Die Befunde belegen weiter eine gesteigerte Reflexerregbarkeit des sympathoadrenalen Systems bei manchen jugendlichen Hypertonikern. Ob es sich hier um ein echtes Initialstadium der essentiellen Hypertonie handelt, muss zunächst noch offen bleiben.

Wie verhält sich nun das sympathische Nervensystem beim orthostatischen Syndrom bzw. beim orthostatischen Kollaps? Lässt sich als Ursache derselben ein Abfall des sympathisch-vasokonstriktorischen Tonus nachweisen? Bevor ich zur Besprechung der Ergebnisse komme, möchte ich noch kurz auf die besonderen Schwierigkeiten des KA-Nachweises eingehen. Da die Reaktionen des vegetativen

Nervensystems bei diesen Kreislaufstörungen mit grosser Schnelligkeit ablaufen, muss man damit rechnen, die Blutprobe nicht im richtigen Augenblick zu erhalten, zumal es zu Venolenkonstriktion kommen kann. Infolgedessen ist es leider nicht immer möglich gewesen, genau zum Zeitpunkt des Beginns der orthostatisch bedingten Beschwerden, eine ausreichende Menge Blut zur KA-Bestimmung zu entnehmen. Trotzdem kommt meines Erachtens bei den von mir untersuchten Probanden deutlich eine Minderfunktion des sympathischen Nervensystems, die sich in einer orthostatischen Dysregulation äussert, zum Nachweis, wie es auch bereits früher beschrieben worden ist (Zuidema 1957; Hickler 1959; Euler 1963).

Sehr interessant erscheint mir die Tatsache, dass den Versuchspersonen vorher von einer Neigung zu orthostatischen Beschwerden nichts bekannt war. Die orthostatische Belastung auf dem Kipptisch ist also eine sehr geeignete Methode, um latent vorhandene Kreislaufstörungen beim Stehen zu objektivieren.

Der Noradrenalinspiegel liegt in Ruhe nur unwesentlich unter dem Wert, der bei den Versuchspersonen der Gruppen a, b und c gefunden worden ist. In Orthostase zeigen sich sehr unterschiedliche Ergebnisse, meistens ist jedoch ein Abfall des Noradrenalinspiegels zu konstatieren, welcher unmittelbar nach dem Beginn der ersten Beschwerden auftritt, zeitweise aber auch erst einige Minuten später festzustellen ist. In nur einem Fall ist es zu einem Anstieg des Katecholaminwertes gekommen. Ein Unterschied zwischen normotonen (Fälle 1-7) und hypertonen Versuchspersonen (Fälle 8-11) ist nicht sichtbar. Übereinstimmend mit Suchan und Husmann (1967) glaube ich, dass die orthostatischen Beschwerden unabhängig von der Hyper-

tonie auftreten und infolgedessen ein Unterschied zu Normalpersonen mit orthostatischen Kreislaufbeschwerden auch nicht zu erwarten ist. Fotino und Raiciulescu (1964) meinen allerdings, dass der orthostatische Kollaps durch Unterdrückung der der Kreislaufregulation dienenden arteriolären oder postarteriolären Kontraktion veranlasst wird. Dieses spiegele sich beim Hypertoniker in einem Ausbleiben des Anstiegs der Plasma_NA-Konzentration bei Orthostase wider. Allerdings wären hier die Untersuchungen von Frohlich et al. (1967) anzuführen, die beim aufrechten Stehen ein stärkeres Absinken des Auswurfvolumens des linken Ventrikels beim essentiellen Hypertoniker im Vergleich mit Normalpersonen fanden und weiterhin während des Stehens eine positive Korrelation zwischen Schlagvolumen und Blutdruck nachweisen konnten: je stärker das Schlagvolumen absank, desto stärker auch der Blutdruckabfall im Stehen.

Beim Hypertoniker ist mit dem Stehen überdies zusätzlich noch ein stärkeres Absinken der effektiv kreisenden Blutmenge und des Plasmavolumens verbunden (Eisenberg und Wolf 1965). Somit beeinflusst also nicht nur der periphere Widerstand - und damit das sympathische Nervensystem -, sondern auch effektives Blutvolumen und Schlagvolumen die Blutdruckregulation des Hypertonikers beim Stehen.

Die von mir vorgelegten Ergebnisse lassen natürlich eine einheitliche Beurteilung des sympathischen Nervensystems beim Zustandekommen von orthostatischen Kreislaufstörungen nicht zu. Immerhin spiegeln sie m. E. deutlich die Minderfunktion des sympathisch-vasokonstriktorischen Systems zum Zeitpunkt der orthostatischen Dysregulation.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit befasste sich mit der Aktivität des sympathischen Nervensystems bei der essentiellen Hypertonie, insbesondere dem jugendlichen Hochdruck und bei orthostatischen Regulationsstörungen, gemessen an der Höhe des Plasmakatecholaminspiegels. Untersucht wurden insgesamt 43 Versuchspersonen - 22 Patienten mit essentieller Hypertonie und 21 normotone Vergleichspersonen - auf dem Kipptisch in horizontaler Ruhelage und in aufrechter Position.

Ergebnisse:

1. Bei Hypertonikern und normotonen Vergleichspersonen kam es unter orthostatischer Belastung zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Plasmakatecholaminspiegels. Entscheidende Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen wurden nicht beobachtet.

2. Die juvenilen Hypertoniker zeigten gegenüber den anderen Gruppen eine deutlich erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems, in Ruhe wie auch unter Belastung. Innerhalb dieses Versuchskollektivs fiel ein Drittel durch besonders deutlich erhöhte Ruhewerte, die in Orthostase weiter gesteigert wurden, auf. Es wurde diskutiert, ob diese erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems das Initialstadium der essentiellen Hypertonie hervorrufen könnte, welche später durch

andere Mechanismen unterhalten wird.

3. Bei Probanden mit orthostatischen Regulationsstörungen liess sich in der Regel vor oder nach den Praekollapserscheinungen unter orthostatischer Belastung ein Abfall des Plasma-Katecholaminspiegels nachweisen. Damit ist ein Zusammenhang zwischen orthostatischer Dysregulation und Minderfunktion der sympathisch-adrenergen Reflexerregbarkeit sehr wahrscheinlich.

VI. LITERATUR

1. Amery, A. and J. Conway
   Amer.Heart.J. 73, 129 (1967)

2. Antonin, K.H.
   Inaugural-Dissertation, Würzburg (1967)

3. Axelrod, J., J.K. Inskoe, S. Sench and B. Witkop
   Biochem.Biophys.Acta 27, 210 (1958)

4. Baumhöfener, H.
   Inaugural-Dissertation, Hamburg (1967)

5. Bettge, S. und H. Tschepke
   Med.Welt 11, 720 (1968)

6. Birke, G., H. Dunér, U.S. v. Euler and L.O. Plantin
   z.Vit.-Horm.-Fermentforschung 9, 41 (1957)

7. Blumberg, A.G. and H. Goldenberg
   Proc.Soc.Exper.Biel., N.Y. 106, 867 (1961)

8. Delius, L.
   Z.Kreislaufforschung 47, 336 (1958)

9. Doyle, A.E. and J.R.E. Fraser
   Circ.Res. 9, 755 (1961)

10. Crout, J.R., J.J. Pisano and A. Sjoerdsma
    Amer.Heart J. 61, 375 (1961)

11. Clotten, R., und J. Michaelis
    Klin.Wschr. 44, 1161 (1966)

12. Eisenberg, S. and P.C. Wolf
    Arch.Int.Med. 115, 17 (1965)

13. Elmadjian, F.
    Pharmacol.Rev. 11, 409 (1959)

14. Euler, U.S.v.
    Acta Physiol.Scand. 11, 168 (1946) u. 12, 73 (1946)

15. Euler, U.S.v. and R. Luft
    Brit.J.Pharmacol. 6, 286 (1951)

16. Euler, U.S.v. and S. Hellner
Acta Physiol.Scand. 26, 183 (1952)

17. Euler, U.S.v., S. Hellner and A. Purkhold
Scand.J.Clin.Invest. 6, 54 (1954)

18. Euler, U.S.v., R. Luft and T. Sundin
Acta Physiol.Scand. 34, 169 (1955)

19. Euler, U.S.v. and C. Frankson
Acta Physiol.Scand. 38, 275 (1957)

20. Euler, U.S.v.
Vortrag, Symposion über Funktionsabläufe unter emotionalen Belastungen, Wien (1963)

21. Fotino, S. and N. Raiciulescu
Lancet I, 1182 (1964)

22. Fowler, N.O., R. Shabetai and J. Holmes
Circ.Res. 9, 427 (1959)

23. Frankenhaeuser, M.
Acta Psychol.Scand. 23, 167 (1964)

24. Frohlich, E.D., M. Ulrych, R.C. Tarazi,
H.P. Dustan and I.H. Page
Circulation 35, 289 (1967) u. 36, 387 (1967)

25. Gerhard, W. und P. v. Smekal
Z.Kreislauff. 57, 108 (1968)

26. Goldenberg, M., K.L. Pines, E.F. de Baldwin,
D.G. Greene and C.E.Roh
Amer.J.Med. 5, 792 (1948)

27. Goldenberg, M., I. Serlin,
Th. Edwards and M.M.Rappaport
Amer.J.Med. 16, 310 (1954)

28. Goldfien, A., S. Zileli, de W. Goodman and G.W. Thorn
J.Clin.Endocrin. 21, 281 (1961)

29. Goodal, McC.
Pharmacol.Rev. 11, 416 (1959)

30. Goodal, McC. and M. Bogdonoff
Amer.Heart J. 61, 640 (1961)

31. Goodal, McC. W.R. Harlan jr. and H. Alton
Circulation 36, 489 (1967) u. 38, 592 (1968)

32. Graf. K. und G. Ström
Z.Ges.Exp.Med. 140, 91 (1966)

33. Griswold, R.L.
J.Appl.Physiol. 12, 117 (1958)

34. Häggendal, J.
Acta Physiol.Scand. 59, 242 (1963)

35. Herzer, R.
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1962)

36. Hickler, R.B., J.T. Hamlin III and R.E. Wells
Circulation 20, 422 (1959)

37. Hickler, R.B., R.E. Wells jr., H.R. Tyler
and J.T. Hamlin III
Amer.J.Med. 26, 410 (1959)

38. Hines. E.A.jr. and J.E. Brown
Amer. Heart J. 11, 1 (1936) u. 19, 408 (1940)

39. Hintze, A. und E. Kreppel
Klin.Wschr. 14, 1071 (1966)

40. Holtmeier, H.J. und Heilmeyer, L. in Hochdruckforsch.,
II. Symposion Freiburg 1964, Stuttgart (1965)

41. Holtz, P., K. Credner und G. Kroneberg
Arch.Exp.Path.Pharmacol. 204, 228 (1947)

42. Holtz, P. in Hochdruckforschung,
II. Symposion Freiburg 1964, Stuttgart (1965)

43. Holtz, P.
Verh.Dtsch.Ges.Kreislauff. 28, 27 (1963)

44. Hochuli, E.
Klin.Wschr. 37, 1196 (1959)

45. Hökfelt, B., S. Bydgeman und J. Sekenny
in Schock, Pathogenese und Therapie,
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1962)

46. Ishihara, I. und K. Ishigaki, zitiert nach
Kuschke, H.J.
Arch. Kreislauff. 36, 104 (1961)

47. Kaindl. F. and U.S.v.Euler
Amer.J.Physiol. 166, 284 (1951)

48. Kärki, N.T.
Acta Physiol.Scand, Suppl. 132 (1956)

49. Klusmann, H.
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1966)

50. Kuschke, H.J.
Arch.Kreislauff. 36, 104 (1961)

51. Kuschke, H.J. und R. Herzer
Verh.Dtsch.Ges. Kreislauff. 28, 232 (1963)

52. Kühns, K. und K. Höpfner
Dtsch.Arch.Klin.Med. 200, 7 (1952)

53. La Brosse, E.H., J. Axelrod, S.S. Sety
Science 128, 593 (1958)

54. Levander-Lingren, M.
Acta Med.Scand. 173, 631 (1963)

55. Levi. L.
Acta Psychotherapeutica 2, 218 (1963)

56. Luft, R. and U.S.v. Euler
J.Clin.Invest. 32, 1065 (1953)

57. Lüthy, E.
Die orthostatischen Kreislaufstörungen,
Sandoz AG, Basel

58. Manger, W.M., J.C. Bollman, F.T. Maher and J. Berkson
Amer.J.Physiol. 190, 310 (1957)

59. Mendlowitz, M. and N.Naftchi
J. Appl.Physiol. 13, 247 (1958)

60. Mendlowitz, M.
Amer.Heart J. 73, 121 (1967)

61. Page, I.H. and A.C. Corcoran
Hygcia 24, 664 (1946) zit. nach Wollheim,
E. und J. Möller:
Handbuch der Inneren Medizin IX,5,
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960)

62. Pekkarinen, A., V. Laajoki, V. Konu,
K. Manninen and M. Maenpaa
N.Y.St.J.Med. 68, 264 (1968)

63. Petersen, H. und H. Reinwein
Dtsch.Arch.Klin.Med. 205, 451 (1959)

64. Reindell, H., E. Schildge, H. Klepzig und H.U. Kirchhoff:
Kreislaufregulation (Stuttgart 1955)

65. Sarre, H.
Deutsch.Med.Wschr. 18, 457 (1942)

66. Schaepdryver, A.F. de and J.G. Leroy
Acta Cardiol. (Bruxelles) 16, 631 (1961)

67. Schmid. E.
Arch.Kreislauff. 49, 83 (1966)

68. Siegel, J.H. J.P. Gilmore u. S.J. Sarnoff:
Circulat.Res. 9, 1336 (1961)

69. Sturm, A. jr.
Arch. Kreislauff. 51, 103 (1966)

70. Subramanyam, S.
Ind.I.Med.Sci. 14, 882 u. 887 (1960)

71. Suchan, P. und F. Husmann
Münch.Med.Wschr. 109, 176 (1967)

72. Sundin, T.
Acta Med.Scand., Suppl. 336 (1958)

73. Symonds, B.
J. Amer.Med.Ass. 80, 232 (1923)

74. Takeuchi, I.
Jap.Circ.J. 30, 178 (1966)

75. Tuckman, J. and J. Shillingford:
Brit.Heart.J. 28, 32 (1966)

76. Vendsalu, A.
Acta Physiol.Scand., Suppl. 173 (1960)

77. Vincent, W.A., U. Kashemsant,
R.P. Cuddy, A.H. Fried, H. Smulyan and R.H. Eich
Amer.J.Med.Sci. 249, 79 (1965)

78. Wollheim, E. und J. Möller
Handbuch der Inneren Medizin IX/5,
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960)

79. Wyss, D.
Dtsch.Med.Wschr. 80, 822 (1955)

80. Yoshinaga, K., T. Sato and N. Ishida
Tokohu J.Exper.Med. 72, 301 (1960)

81. Zuidema, G.D., A.J. Ziverman, S.I. Cohen
and McC. Goodal
New.Engl.J.Med. 256, 976 (1957)

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. H.J. K u s c h k e danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die jederzeit verständnisvolle Unterstützung.

Herrn Professor Dr. med. H. F r a n k e bin ich für die Übernahme des Korreferates zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 1. Dezember 1940 wurde ich als drittes Kind des jetzigen Studiendirektors i.R. Dr. Karl Behrens u. seiner Ehefrau Anneliese, geb. Heinrich in Bad Segeberg in Holstein geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des Gymnasiums, welches ich mit dem Abitur abschloss, begann ich mit dem Studium, zunächst der Zahnmedizin, später der Humanmedizin, an den Universitäten in Hamburg und Köln. Mein klinisches Studium absolvierte ich vom Wintersemester 1963/64 bis einschliesslich Sommersemester 1966 an der Universität Würzburg, wo ich am 28. Dezember 1966 das medizinische Staatsexamen bestand. Nach Beendigung der Medizinalassistenzzeit erhielt ich am 15. Dezember 1969 die Approbation als Arzt.

Zur Zeit bin ich - mit dem Berufsziel Arzt für Allgemeinmedizin - als Assistenzarzt an der Inneren Klinik der Stadt Bad Nauheim beschäftigt.

Rolf Behrens

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80